POLYTOPE SCHÄDEN AN PERIPHEREN NERVEN BEI CHRONISCHER NIERENINSUFFIZIENZ

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität
zu Bonn

vorgelegt von
BRIGITTE URBAN geb. HOFMANN
aus Neustadt/Aisch

Bonn 1979

POLYTOPE SCHÄDEN AN PERIPHEREN NERVEN BEI CHRONISCHER NIERENINSUFFIZIENZ

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität
zu Bonn

vorgelegt von
BRIGITTE URBAN geb. HOFMANN
aus Neustadt/Aisch

Bonn 1979

Angefertigt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Bonn

1. Gutachter: Professor Dr. H. Vahar-Matiar
2. Gutachter: Professor Dr. W.K. Lelbach

Aus der Nervenklinik der Universität Bonn
Psychiatrie
Direktor: Professor Dr. G. Huber

Aus der Universitäts-Nervenklinik und Poliklinik Bonn
Neurologie/Epileptologie
Komm. Direkotr: Professor Dr. H. Penin

Druck: Richard Schwarzbold, 5305 Witterschlick b. Bonn

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsangabe Seite:

1.	Einleitung und Problemstellung	5
2.	Methode und Untersuchungsgut	7
3.	Ergebnisse	
3.1.	Ätiologische Verteilung der Polyneuropathien	8
3.2.	Klinische und laborchemische Veränderungen bei Polyneuropathien mit chronischer Niereninsuffizienz	
3.2.1.	Ätiologie der nierenbedingten Polyneuropathie, Alters- und Geschlechtsverteilung	1o
3.2.2.	Subjektive und objektive sensible und motorische Reiz- und Ausfallserscheinungen	12
3.2.3.	Elektromyographische und laborchemische Korrelationen zu klinischen Ausfallserscheinungen	17
4.	Besprechung der Ergebnisse	28
5.	Zusammenfassung	37
6.	Literatur	38

1. Einleitung und Problemstellung

Die Möglichkeit, das Leben von Patienten mit Nierenversagen beträchtlich zu verlängern, liess die neurologischen Komplikationen der chronischen Niereninsuffizienz Bedeutung erlangen. So wurde die periphere Neuropathie bei Patienten, die periodisch der Hämodialyse unterzogen wurden, erst 1962 als eine Komplikation der Urämie erkannt (ASBURY et al. 1962, 1963). Etwa zur gleichen Zeit (1963) berichteten ASBURY,VICTOR und ADAMS über klinische und pathologische Details von chronisch niereninsuffizienten Patienten, die nicht dialysiert wurden und ebenfalls eine periphere Neuropathie entwickelt hatten. Das klinische Erscheinungsbild war bei beiden Patientengruppen dasselbe. Man schloss daraus, dass die Neuropathie auf derselben Basis entsteht und die Konsequenz einer mit der chronischen Niereninsuffizienz einhergehenden metabolischen Störung ist.

Reihenfolge und Geschwindigkeit des Auftretens der verschiedenen Symptome und Zeichen der urämischen Nervenschädigung variieren von Patient zu Patient. Eines der ersten Zeichen ist das Syndrom der "restless legs": Der Patient klagt über Missempfindungen in Füssen und Unterschenkeln, die vornehmlich nachts und zumeist in den Waden auftreten, und die gewöhnlich beim Bewegen der Beine nachlassen.Nachfolgend dem "restless-legs"-Syndrom oder unabhängig von diesem können schmerzhafte, kurzfristige Krämpfe, ebenfalls häufig in den Waden , und ein brennendes Gefühl in den Fußsohlen ("burning-feet"-Syndrom) bestehen. Später entwickeln sich die Zeichen einer fortgeschrittenen Nervenschädigung, wie Verlust des Empfindens für Berührung, Vibration und Lageveränderung oder auch motorische Schwächen und Lähmungen.

Typisch ist der Beginn der klinischen Ausfälle in den distalen Nervenabschnitten der unteren Extremitäten. Hände und Unterarme bleiben lange unbetroffen. Damit unterscheidet sich die nephrogene Polyneuropathie von der diabetischen Polyneuropathie, die in der Regel frühzeitig alle Extremitäten befällt.

Mit dem Fortschreiten der Erkrankung schwinden zuerst die Achillessehnenreflexe und später segmentmässig höher gelegene Eigenreflexe. Gelegentlich wird jedoch beobachtet, dass diese Reflexe vorübergehend wieder auszulösen sind. Dies ist jedoch nur dann der Fall, wenn zentralnervöse Komplikationen hinzutreten.

Muskelatrophien sind verhältnismässig selten zu beoachten. Dies liegt vermutlich daran, dass es sich bei den nephrogenen Polyneuropathien im Gegensatz zu den endotoxischen Polyneuropathien überwiegend um eine Erkrankung der Markscheiden handelt, während die Axone lange erhalten bleiben und ihre trophische Funktion wahrnehmen können (DAYAN et al. 197o, PAKKENBERG et al. 1971). So zeigt die Elektroneurographie entsprechend dem morphologischen Befund eines vorzugsweisen Befalls der Markscheiden schon frühzeitig eine verzögerte Nervenleitgeschwindigkeit. Diese Verzögerung der Nervenleitgeschwindigkeit geht parallel der klinischen Symptomatik und ist zunächst in den Beinen entsprechend deutlich verzögert und erst bei schweren Krankheitsverläufen auch in den Armen herabgesetzt.

Diese verschiedenen klinischen und elektrophysiologischen Merkmale der urämischen Neuropathie beschrieben insbesondere die Arbeitsgruppen von TYLER (197o), SCRIBNER und TENCKHOFF (1974).

Im Rahmen dieser Arbeit sollen anhand des Krankengutes der Univ.-Nervenklinik Bonn und der Dialyse-Station der Bonner Univ.-Kliniken die polytopen Schäden an peripheren Nerven bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zusammengestellt werden. Der Begriff "Polytope Schäden an peripheren Nerven" soll ausdrücken, dass es sich bei den durch chronische Niereninsuffizienz bedingten Nervenausfällen nicht immer um das klassische Syndrom einer Polyneuropathie mit symmetrischen Lähmungen handelt, sondern oft auch eine leichte neurologische Ausfallssymptomatik anzutreffen ist. Weiterhin soll versucht werden, Beziehungen zwischen diesen klinischen Ausfallserscheinungen und pathologischen Laborwerten zu finden.

2. Methode und Untersuchungsgut

Die Untersuchungen stützen sich auf die Auswertung von 685 ambulanten und stationären Krankenblattunterlagen mit der Diagnose "Polyneuropathie" der Jahre 1968 bis 1975 an der Universitäts-Nervenklinik Bonn.

Zusätzlich war anhand der Krankenblätter nachgeprüft worden, inwieweit bei Patienten, die unter der Diagnose "Innere Erkrankungen" erfasst waren, eine Nierenerkrankung möglicherweise mit neurologischen Begleiterscheinungen vorlag. Diese Untersuchung ergab jedoch keine weiteren Fälle, da bei bestehender Nierenkrankheit auch leichte Schädigungen an peripheren Nerven unter der Diagnose "Polyneuropathie" registriert worden waren.

Unter den insgesamt 685 Fällen von Polyneuropathie fanden sich 88 Fälle von polytopen Schäden an peripheren Nerven bei chronischer Niereninsuffizienz.

Da in den einzelnen Befunderhebungen nicht immer sämtliche Laboruntersuchungen durchgeführt worden sind, konnten nicht alle Patienten bei allen Auswertungen berücksichtigt werden. Somit variieren die Angaben über die Zahl der untersuchten Fälle .

3. Ergebnisse

3.1. Ätiologische Verteilung der Polyneuropathien

Die Gruppe der Polyneuropathien bei Niereninsuffizienz steht unter den 685 Fällen von Polyneuropathie (PNP) zahlenmässig an fünfter Stelle. Einen Überblick über die Verteilung der verschiedenen Kategorien von Poylneuropathien, eingeteilt nach ihrer Ätiologie ,und genaue Zahlenangaben gibt die Tabelle 1.

Wie man aus dieser Tabelle 1 ersieht, stehen ätiologisch an erster Stelle die Polyneuropathien bei Alkoholabusus,gefolgt von den medikamentös bedingten Polyneuropathien. An dritter Stelle stehen die in unserem Kollektiv gleich stark vertretenen Gruppen der bei Diabetes mellitus auftretenden Polyneuropathie und die idiopathische Polyneuropathie.

Von den insgesamt 685 Patienten mit Polyneuropathie war bei 312 Patienten (= 45,55 %) eine stationäre Behandlung erforderlich, während 373 Patienten (= 54,45 %) ambulant behandelt werden konnten.

Tabelle 1: Polyneuropathie-Kollektiv der Univ.Nervenklinik Bonn (1.1. 1968 - 31.12.1975) Gesamtzahl der Fälle 685

Ätiologische Kategorie der Polyneuropathie		Patienten-zahl	% der Gesamtzahl
1.	entzündlich	154	22,48
1.1.	idiopathisch bzw.nicht klassifiziert	1o7	15,62
1.2.	para- und postinfektiös	47	6,86
2.	toxisch	295	43,o7
2.1.	alkoholtoxisch	155	22,63
2.2.	medikamentös	125	18,25
2.3.	paraneoplastisch	15	2,19
3.	vaskulär	17	2,48
4.	metabolisch	219	31,97
4.1.	diabetisch	1o7	15,62
4.2.	Vitamin-B-12-Res. Störung	11	1,61
4.3.	akute interm.Porphyrie	9	1,31
4.4.	Gravidität	4	o,58
4.5.	Polyneuropathie bei Niereninsuffizienz	88	12,85

3.2. Klinische und laborchemische Veränderungen bei Polyneuropathien mit chronischer Niereninsuffizienz

3.2.1. Ätiologie der nierenbedingten Polyneuropathie, Alters- und Geschlechtsverteilung

Die von internistischer Seite gestellten Diagnosen der für die Polyneuropathie ausschlaggebenden chronischen Nierenerkrankungen sind in Tabelle 2 zusammengefasst:

Tabelle 2: Diagnosen der Nephropathie

Art der Nierenerkrankung:	Zahl d. Fälle:
Chronische Niereninsuffizienz	3o
Terminale Niereninsuffizienz	7
Chronische Pyelonephritis	12
Pyelonephritische Schrumpfnieren	lo
Chronische Glomerulonephritis	22
Cystennieren	2
Bilaterale Nephrektomie	5

Bei der Polyneuropathie mit chronischer Nierenerkrankung ist die Geschlechtsverteilung auffällig. So war das männliche Geschlecht mit 63 Patienten (= 71,59%) gegenüber 25 weiblichen Patienten(= 28,41 %) deutlich stärker betroffen. Von den insgesamt 88 Nierenkranken wurden 45 Patienten (= 51,14 %) regelmässig der Hämodialyse unterzogen, während 43 Patienten (=48,86 %) konservativ behandelt wurden. Von den Dialysepatienten waren 35 Männer (= 77,8 %) und lo Frauen (= 22,2 %), während bei den nichtdialysierten Nierenkranken das Verhältnis von Männern zu Frauen 28: 15 (65,1 % : 34,9 %) betrug. Die Dialysebehandlung weist

somit im Vergleich zur konservativen Therapie auch hinsichtlich der Schwere des Befalls auf ein eindeutiges Überwiegen des männlichen Geschlechts hin.

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung reicht von 18 bis 76 Lebensjahren. Dabei sind in der Hauptsache das 4.bis 6. Lebensjahrzehnt von Niereninsuffizienz mit polytopen Nervenschädigungen betroffen. Das Durchschnittsalter der untersuchten Patienten betrug 45,8 Jahre.

Das Auftreten von polytopen Nervenschädigungen im zeitlichen Zusammenhang zum Bestehen der Nierenerkrankung schwankt zwischen 1 und 15 Jahren. Ein deutlicher Häufigkeitsgipfel von neurologischen Ausfällen liegt zwischen 4 und 6 Jahren nach Auftreten der Nephropathie (s.Tabelle 3). Daraus ergibt sich eine Bestätigung der Beobachtung, dass wesentliche neurologische Ausfallserscheinungen in der Regel erst bei einem chronischen Nierenleiden auftreten.

Tabelle 3: Nephropathiedauer beim Auftreten von Nervenschädigungen

Dauer der bestehenden Nephropathie (in Jahren)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o	13	15
Fälle mit neurologischen Ausfällen	1	7	13	17	19	19	4	1	1	4	1	1

3.2.2. Subjektive und objektive sensible und motorische Reiz- und Ausfallserscheinungen

Die nephrogene Polyneuropathie entwickelt sich meist schleichend oder in mehreren Schüben über Wochen bis Monate, wie aus den Anamnesen der untersuchten Patienten hervorgeht. Ersten subjektiven Beschwerden liegen in der Regel bereits deutliche neurologische Ausfälle zugrunde. Die Störungen sind meist symmetrisch ausgeprägt, in ungefähr 4o % rein sensibel, in ca. 6o % sensibel und motorisch. Nach Angaben der Patienten beginnt die Neuropathie in einem Grossteil der Fälle distal an den Zehen und dehnt sich nach proximal über das Bein aus. Die Beschwerden werden bezüglich ihrer Intensität meist ab Unterschenkelmitte nach distalwärts zunehmend beschrieben, in ihrer Ausdehnung werden sie als socken- oder strumpfförmig angegeben. Manchmal kommt es zum vollständigen Verlust der Kraft, des Lagegefühls oder der Wahrnehmung an den Zehen bei erhaltener Sensibilität an den Unterschenkeln. In einigen Fällen schreitet dieser Zustand fort bis zur totalen schlaffen Tetraparese mit Verlust der gesamten Kraft, Anästhesie der Beine und Arme sowie Areflexie.

Bezüglich der Verteilung der Symptome fanden sich die in Tabelle 4 aufgeführten sensiblen Reizerscheinungen. Dabei wurden diese Beschwerden von den Patienten spontan angegeben, es handelt sich somit im subjektive Sensibilitätsstörungen. Es fällt insgesamt ein Überwiegen der sensiblen Missempfindungen an den unteren Extremitäten im Vergleich zu den oberen Extremitäten auf.

Tabelle 4: Häufigkeit der sensiblen Reizerscheinungen

Symptome:	Zahl d.Fälle:
Wadendruckschmerzhaftigkeit	9
"Burning feet"	1o
Kältegefühl in den Füssen	2
Taubheitsgefühl in Füssen und Unterschenkeln	12
Kribbeln in Füssen und Unterschenkeln	21
Taubheitsgefühl in Händen und Unterarmen	4
Kribbeln in Händen und Unterarmen	12

Die klinisch objektivierbaren Sensibilitätsstörungen zeigt Tabelle 5 auf. Erläuternd muss zu dieser Tabelle gesagt werden, dass die angeführten Sensibilitätsstörungen bei den 88 Patienten einzeln oder in verschiedenen Kombinationen auftraten, Dabei kam die Verbindung Hypästhesie mit Hyperalgesie an den distalen Extremitäten am häufigsten vor.

Vergleicht man die in Tabelle 4 und Tabelle 5 aufgeführten subjektiven und objektiven Sensibilitätsstörungen, so bestätigen die objektiven Befunde in Häufigkeit und lokalem Auftreten die subjektiven Missempfindungen.

Tabelle 5: Häufigkeit der objektivierbaren Sensibilitätsstörungen

Sensibilitätsstörungen:	Zahl d.Fälle
Hyperästhesie an Füssen und Unterschenkeln	9
Hypästhesie an Füssen und Unterschenkeln	3o
Hyperalgesie an Füssen und Unterschenkeln	21
Hypalgesie an Füssen und Unterschenkeln	13
Herabgesetztes Vibrationsempfinden an Fussknöcheln	1o
Hyperästhesie an Händen und Unterarmen	3
Hypästhesie an Händen und Unterarmen	12
Hyperalgesie an Händen und Unterarmen	5
Hypalgesie an Händen und Unterarmen	2

Muskelatrophien fanden sich im untersuchten Patientengut in 25 Fällen in folgenden Bereichen:

Unterarmmuskulatur in 2 Fällen
Handmuskulatur in 4 Fällen
Oberschenkelmuskulatur in 7 Fällen
Unterschenkelmuskulatur in 7 Fällen
Fussmuskulatur in 3 Fällen
Zehenmuskulatur in 2 Fällen

Hieraus zeigt sich, dass im Vergleich zu Sensibilitätsstörungen die Muskelatrophien in deutlich geringerem Ausmass auftreten. Eine distale Betonung der Atrophieerscheinungen kann jedoch nicht gezeigt werden, obwohl angenommen werden muss,dass nicht sämtliche Fuss- und Zehenmuskelatrophien diagnostiziert wurden.

Während sich bei 35 Patienten (ca.4o%) nur eine Störung der sensiblen peripheren Neurone ohne motorische Beeinträchtigung feststellen liess, lagen bei den 53 Patienten (ca.6o%) mit motorischen Ausfallserscheinungen stets auch Sensibilitätsstörungen vor.

Die motorischen Reizerscheinungen sind in der Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6:Häufigkeit der motorischen Reizerscheinungen

Motorische Reizerscheinungen:	Zahl d.Fälle
Faszikulieren der kleinen Handmuskeln	2
Faszikulieren im Schultergürtel	2
Krämpfe in den Fingern	2
Beinkrämpfe	3
Wadenkrämpfe	5
Krämpfe in den Füssen	2

Die von motorischen Ausfallserscheinungen betroffenen Bewegungsfunktionen zeigt Tabelle 7.

Tabelle 7: Häufigkeit paretischer Bewegungsfunktionen

Paretische Bewegungsfunktionen:	Zahl d.Fälle
Unterarmflexion	2
Unterarmextension	2
Fingerflexion	2
Fingerextension	2
Fingerabduktion	4
Fingeradduktion	5
Unterschenkelflexion	7
Unterschenkelextension	5
Fussplantarflexion	7
Fussdorsalextension	2o
Zehenflexion	17
Zehenextension	13
Paraparese der Beine	5
Tetraparese	7

Diese Zusammenstellungen machen deutlich, dass auch bei den motorischen Ausfallserscheinungen hauptsächlich die unteren Extremitäten betroffen sind und dabei wiederum im erster Linie Unterschenkel und Füsse. In ganz auffallender Weise werden insbesondere die Fussdorsalextension und die Zehenflexion geschädigt. Wenn die voll erhaltene Muskelkraft als höchster Wert in einem Graduierungsschema mit 6 angesetzt wird, waren bei der paretischen Fussdorsalextension Kraftgrade von 5 bis 0 feststellbar, bei der fast ebenso häufigen Zehenflexion variierten die Kraftgrade ebenfalls von 5 bis 0, wobei der Kraftgrad 2 - 3 dominierte.

Bei den Muskeleigenreflexen war das Reflexniveau sehr häufig herabgesetzt. Mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung waren die Reflexe, allen voran Achillessehnenreflex und Patellarsehnenreflex, nicht mehr auslösbar. Im einzelnen fanden sich folgende jeweils beidseits auftretende Reflexausfälle:

TSR Ø in 11 Fällen
BSR Ø in 12 Fällen
RPR Ø in 13 Fällen
PSR Ø in 34 Fällen
ASR Ø in 5o Fällen

Zusätzlich waren bei Seitendifferenz, d.h. bei nur einseitigem Reflexausfall, nicht auslösbar:

BSR Ø in 2 Fällen
PSR Ø in 9 Fällen
ASR Ø in 7 Fällen

Bei 9 Patienten lag eine völlige Areflexie vor.

3.2.3. Elektromyographische und laborchemische Korrelationen zu klinischen Ausfallserscheinungen

Die Elektroneurographie zeigt entsprechend dem morphologischen Befund eines vorzugsweisen Befalls der Markscheiden schon frühzeitig eine verzögerte Nervenleitgeschwindigkeit. Die Nervenleitgeschwindigkeit ist proportional der Dicke der Nervenfasern. Mit zunehmendem Befall wird sie langsamer. Die bei 15 Patienten des Untersuchungskollektivs gemessene Nervenleitgeschwindigkeit war in lo Fällen parallel der klinischen Symptomatik in den Beinen deutlich verzögert.

Erst bei schweren Verläufen zeigte sich auch eine Verzögerung in den Armen. Tabelle 8 zeigt die Werte der pathologischen Nervenleitgeschwindigkeit.

Tabelle 8: Pathologisch verzögerte Nervenleitgeschwindigkeit bei lo Patienten

Fall	NLG d.N.peroneus normal:42-58 m/s	NLG d.N.medianus normal:5o-64 m/s	NLG d.N.ulnaris normal: 48-64 m/s
1	35 m/s	47,8 m/s	52 m/s
2	3o "	4o "	45 "
3	36 "		
4	33,5 "		41 "
5	31 "	46 "	42 "
6	33 "		
7	25 "	39,5 "	32 "
8	25 "	47 "	37 "
9	4o "		75 "
lo	2o "		7o "

Angesichts dieser Eigenschaften der peripheren Nervenläsionen von chronisch urämischen Patienten ergibt sich die Frage, inwieweit die neurologischen Symptome von der Elimination harnpflichtiger Substanzen abhängig sind, d.h. von der Restfunktion der Nieren bzw. von der Effizienz der Dialyse.

Bei dem vorliegenden Patientengut standen an harnpflichtigen Substanzen die Werte des Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoffs zur Verfügung . Des weiteren waren an labortechnischen Daten die Serum-Elektrophoresen und die Werte der Serum-Elektrolyte Natrium , Calcium,Kalium und Chloride vorhanden.

Die Serum-Kreatinin-Werte (Normbereich: o,7-1,3 mg/loo ml) schwankten von 1,73 mg/loo ml als niedrigstem vorkommenden Wert bis 39,5 mg/loo ml als höchstem gemessenen Wert. Als Mittelwert wurde ein Wert von 9,84 mg/loo ml errechnet.

Auffallend war bei der Zuordnung der neurologischen Symptome zu den Kreatininwerten eine Abhängigkeit der neurologischen Symptomatik vom Ausmass der Kreatininretention.

3o Patienten wiesen Serum-Kreatin-Werte von 1,73 mg/loo ml bis 7,o mg/loo ml auf, lagen also deutlich unter dem Mittelwert.In dieser Gruppe kam es fast nur zu Störungen der Sensibilität. Die Patienten klagten über Parästhesien wie brennende Füsse, Kältegefühl und Kribbeln in den Unterschenkeln, Wadenschmerzen und Taubheitsgefühl in den Zehen. Objektivierbar war dabei in allen Fällen eine Hypästhesie im Fuss- und Unterschenkelbereich, gelegentlich eine Hyperalgesie und herabgesetztes Vibrationsempfinden. Die Reflexe waren in den meisten Fällen noch auslösbar, in einigen Fällen kam es bereits zum Ausfall von ASR und PSR.

Die Gruppe der Patienten mit Serum-Kreatinin-Werten von 7,4 mg/loo ml bis 39,5 mg/loo ml umfasste 5o Patienten.Hier kam es vor allem zu Störungen der Sensibilität und Motorik. Einen Überblick über die breit gestreute Symptomatik dieser Gruppe gibt Tabelle 9 anhand einiger charakteristischer Fälle.

Tabelle 9 zeigt aber auch, dass zwischen den ansteigenden Serum-Kreatinin-Spiegeln und dem Ausmass der peripher-nervösen Affektion keine zwingende Korrelation bestehen muss. So finden sich Areflexien bei den noch rel.niedrigen Kreatinin-Spiegeln von 7,4 bis 9,o mg/loo ml , während andererseits bei dem hohen Kreatinin-Spiegel von 39,5 mg/loo ml PSR und ASR noch schwach auslösbar sind.

Zusammenfassend lässt sich somit feststellen,dass das Bild der nephrogenen Polyneuropathie erst ab einer Serum-Kreatinin-Retention von ca. 7 mg /loo ml deutlich ausgeprägt ist. Die Symptomatik variiert auch bei höherer Retention in ihrer Intensität nicht wesentlich. Bei Serum-Kreatinin-Werten unter 7 mg/loo ml kommt es nur zu leichteren peripheren Affektionen hauptsächlich der Sensibilität.

Tabelle 9: Neurologische Symptomatik bei hohen Serum-Kreatinin-Werten

Kreatinin (mg/loo ml)	Reflexausfälle	Paresentyp	Sensibilitätsstörungen
7,4	Areflexie	Fussflexion	Hypästhesie Füsse
8,4	PSR Ø ASR Ø	Zehenextension,Fussflexion	Parästhesien Unterschenkel, füsse
8,7	ASR Ø	Zehen-und Fussflexion	Parästhesien Füsse
9,o	Areflexie	Tetraparese	Hypästhesie Beine u.Hände
9,6	ASR Ø	Fussflexion	Parästhesien Füsse u.Hände
lo,5	Areflexie	Zehenflexion, Fingerabduktion	Hyperalgesie u. Hypästhesie Füsse
lo,8	PSR Ø ASR Ø	Zehen- und Fussflexion	Hypästhesie Unterschenkel
11,1	PSR Ø ASR Ø	Fussflexion u.-extension	Hypästhesie,Hyperalgesie, Füsse
13,2	PSR Ø ASR Ø	Fussflexion u.-extension	Hypästhesie, Hyperalgesie Füsse
14,4	ASR Ø	Zehenflexion u.-extension	Hypästhesie Unterschenkel u.Füsse

Fortsetzung Tabelle 9:

Kreatinin (mg/loo ml)	Reflexausfälle	Paresentyp	Sensibilitätsstörungen
16,2	Areflexie	Fussflexion u.-extension	Hypästhesie Unterschenkel u.Füsse
17,1	PSR ø ASR ø	Fussflexion	Hypästhesie, Hyperalgesie Füsse
17,4	ASR ø	Fussflexion	Hypästhesie Füsse
19,o	RPR ø PSR ø ASR ø	Fussflexion u.-extension	Hypästhesie, Hyperalgesie Füsse u.Hände
19,5	ASR ø	Zehenflexion	Hypästhesie Unterschenkel u.Füsse
28,5	PSR ø ASR ø	Zehenflexion	Hyperästhesie Unterschenkel
39,5	PSR (+) ASR (+)	Zehenextension Zehenflexion	Hyperalgesie, Hypästhesie Hände u.Füsse

Die Serum-Harnstoff-Werte (Normbereich: 2o,o - 42,5 mg/loo ml) schwankten im vorliegenden Patientenkollektiv von 3o mg/loo ml bis 28o mg/loo ml. Es liess sich daraus ein Mittelwert von 89,9 mg/loo ml errechnen.

28 Patienten wiesen eine relativ geringe Serum-Harnstoffretention von 3o bis 7o mg/loo ml auf. Bei ihnen war die neurologische Symptomatik wiederum leichter ausgeprägt und umfasste hauptsächlich Störungen der Sensibilität wie Hyp- und Hyperästhesien, Hyperalgesien und herabgesetztes Vibrationsempfinden.

In der Gruppe der Serum-Harnstoff-Werte von 71 bis 28o mg/loo ml, die 6o Patienten umfasste, war die neurologische Symptomatik massiv ausgeprägt, wie aus Tabelle 1o ersichtlich ist.

Tabelle 1o: Neurologische Symptomatik bei hoher Serum-Harnstoffretention

Harnstoff (mg/1oo ml)	Reflexausfälle	Paresentyp	Sensibilitätsstörungen
71	PSR Ø ASR Ø	Fussflexion u.-extension	Hypästhesie Füsse
8o	PSR (+)ASR Ø	Fussflexion	herabges.Vibrationsempfinden
84	Areflexie	Tetraparese	Hypästhesie Füsse u.Hände
9o	PSR (+) ASR Ø	Zehenflexion Fussflexion u.-extension	Hypästhesie und Hypalgesie Füsse
93	Areflexie	Fussflexion u.-extension	Hypästhesie und Hypalgesie Unterschenkel u.Füsse
96	PSR Ø ASR Ø	Fussflexion	--
96	Areflexie	Fussflexion Zehenflexion	Hypästhesie und Hypalgesie Unterschenkel u.Füsse
1oo	Areflexie	Zehenflexion Fingerabduktion	Hyperalgesie,Hypästhesie Füsse
1o1	RPR Ø PSR Ø ASR Ø	Fussflexion Zehenflexion u.-extension	Hyperalgesie, Hyperästhesie Hände u.Füsse
112	PSR (+) ASR Ø	Zehenflexion Fussflexion	Hypästhesie Unterschenkel u.Füsse
117	PSR (+) ASR Ø	Zehenflexion	Wadenschmerzen
129	PSR Ø ASR Ø	Fussflexion	Hypästhesie und Hyperalgesie Unterschenkel u.Füsse
136	PSR Ø ASR Ø	Zehenflexion Fussflexion	Hyperästhesie Füsse u.Hände
145	PSR Ø ASR Ø	Zehenflexion u.-extension	Hyperalgesie,Hyp ästhesie Hände u. Füsse
192	PSR (+) ASR Ø	Zehenflexion	Hyperästhesie Füsse
195	PSR Ø ASR Ø	Fussflexion	Hypästhesie u.Hyperalgesie Hände u.Füsse
28o	PSR (+) ASR Ø	Zehenflexion u.-extension	Hyperalgesie,Hypästhesie Füsse

Dem Grad der Niereninsuffizienz zufolge, die bei hohen Serum-Harnstoff-Werten auch hohe Serum-Kreatinin-Werte zeigt, entspricht die Patientengruppe in Tabelle 1o in fast allen Fällen der Gruppe mit auch hoher Kreatinin-Retention.

Es zeigt sich, dass die Intensität der neurologischen Symptomatologie in keiner unmittelbaren Korrelation zur Harnstoffretention im Blut steht. Bei globaler Betrachtung lässt sich lediglich eine Beziehung dahingehend feststellen, dass die quantitativ deutlicher ausgeprägten Syndrome bei stärkerer Niereninsuffizienz beobachtet werden. Die schwereren Verlaufstypen werden im wesentlichen erst bei einer Serum-Harnstoff-Retention über 7o mg/ 1oo ml beobachtet.

Zur Untersuchung des Elektrolythaushaltes chronisch Niereninsuffizienter mit polytopen Neuropathien konnten nur die Elektrolytbestimmungen von 5o Patientenseren herangezogen werden. Davon zeigten 42 (= 84%) einen pathologischen Elektrolytstatus.Die Veränderungen betrafen in erster Linie den Kalziumstoffwechsel. Es wurde zuviel Kalzium über die Niere ausgeschieden und demzufolge lagen im Serum Hypokalzämien vor. Vermindert ausgeschieden wurde bis auf eine Ausnahme nur Kalium,sodass es dementsprechend bei 1o Patienten zur Hyperkaliämie kam.

Tabelle 11: Abweichungen im Serum-Elektrolytstatus chronisch Niereninsuffizienter

Elektrolyt	Normalwert	Erhöhungen	Erniedrigungen
Na^+	135-145 mval/l	-	12 Fälle = 24 %
K^+	3,5-5,o "	1o Fälle = 2o%	7 Fälle = 14 %
Ca^{++}	4,5-5,2 "	-	26 Fälle = 52 %
Cl^-	97-11o "	1 Fall = 2%	4 Fälle = 8 %

Wie sich hieraus ergibt, traten Abweichungen vom normalen Serumelektrolytspiegel in Form von Erniedrigungen bei Natrium, Kalium, Kalzium und Chloriden auf, während Erhöhungen nur bei Kalium und Chloriden zu verzeichnen waren. Die am häufigsten anzutreffende Kombination, die in lo Fällen vorlag, war die gleichzeitige Erniedrigung von Natrium und Kalzium.

Zusammenfassend betrachtet,liess eine Zuordnung der Elektrolytbefunde zur neurologischen Symptomatik keine Korrelation erkennen. Weder zeigten die einzelnen Elektrolytbefunde ein entsprechendes neurologisches Erscheinungsbild, noch konnte man aus der Höhe der laborchemischen Abweichung auf die Intensität der nephrogenen Neuopathie schliessen.

Zur Auswertung der Serum-Eiweiss-Zusammensetzung standen die Serum-Elektrophoresen von 57 Patienten mit nephrogenen Neuropathien zur Verfügung. Davon waren 4o (= 7o,2 %) als pathologisch verändert anzusehen.

In 29 Fällen (= 5o,8%) war das Serumgesamteiweiss (Normalwerte s.Tab.12) als Zeichen der renalen Insuffizienz erniedrigt. Dabei kam das Gesamteiweissdefizit in 18 Fällen durch eine Erniedrigung der Albumine zustande, in den übrigen 11 Fällen ermittelte es sich aus kombinierter Erniedrigung der α_1-, ß- oder γ-Globuline.

Den Erniedrigungen standen Erhöhungen der α_1-Globulinfraktion und hauptsächlich der α_2-Globulinfraktion gegenüber.

Die Normabweichungen der Serumeiweisswerte gibt Tabelle 12 wieder.

Tabelle 12: Normabweichungen der Serumeiweisswerte

Fraktion	Normalwert	Erhöhungen	Erniedrigungen
Ges.Eiweiss	6,6-8,6 g/loo ml	-	29 Fälle=5o,9%
Albumine	4,o±o,4 "	7 Fälle= 12,3%	18 Fälle=31,6%
α_1-Glob.	o,3±o,1 "	13 Fälle= 22,8%	2 Fälle= 3,5%
α_2-Glob.	o,6±1,15 "	26 Fälle= 45,6%	-
ß -Glob.	o,8±o,2 "	5 Fälle= 8,8%	8 Fälle=14,o%
γ -Glob.	1,2±o,32 "	8 Fälle= 14,o%	3 Fälle= 5,3%

Wie aus Tabelle 12 deutlich wird, besteht die schwerwiegendste Veränderung im Serumeiweissbild in einer Erniedrigung der Albumine und einer damit meist verbundenen Erhöhung der α_1-Globuline sowie in noch höherem Masse der α_2-Globuline. Dieses Elektrophoresemuster entspricht im wesentlichen dem beim Nephrotischen Syndrom gewöhnlich anzutreffenden Elektrophoresediagramm.

In der Annahme, dass dieser Elektrophoresetyp mit Albuminerniedrigung sowie α_1- und α_2-Globulinerhöhung die schwer Niereninsuffizienten charakterisiere, wurde geprüft, welcher Grad der neurologischen Störungen bei diesen Patienten vorlag. Es zeigte sich, dass diejenigen Patienten mit den nierenspezifischen Dysproteinämien die gravierendsten neurologischen Symptome aufwiesen. Tabelle 13 macht dies deutlich.

Tabelle 13: Symptomatik der Patienten mit elektrophoretisch erniedrigten Albuminen bei gleichzeitig erhöhten α_1- und α_2-Globulinen

Pat.	Reflexausfälle	Paresetyp	Sensibilitätsstörungen
A	RPR Ø PSR Ø ASR Ø	Fussflexion u. -extension, Zehenextension u. -flexion	Hyperalgesie Füsse u. Hände, Hypästhesie Füsse
B	ASR Ø	Zehenflexion Fussflexion	Hypästhesie Füsse
C	PSR Ø ASR Ø	Unterschenkelextension, Fussfl.	Hypästhesie Unterschenkel u. Füsse
D	PSR Ø ASR Ø	Fingerabduktion Fussflexion	Hypästhesie Unterschenkel u. Füsse
E	Areflexie	Tetraparese	Hypästhesie u. Hyperalgesie Beine und Arme
F	Areflexie	Tetraparese	Hypästhesie Unterarme u. Unterschenkel
G	Areflexie	Tetraparese	Parästhesien Unterarme und Unterschenkel
H	Areflexie	Tetraparese	Hyperalgesie u. Hypästhesie Unterschenkel u. Füsse
I	Areflexie	Tetraparese	Hypästhesie u. Hyperalgesie Unterschenkel u. Unterarme
J	PSR Ø ASR Ø	Fussflexion Zehenflexion	Hypästhesie Unterschenkel u. Füsse

Zusammenfassend betrachtet besteht somit, ähnlich wie schon im Falle der Kreatinin- und Harnstoffretention eine lockere direkte Korrelation zwischen der Stärke der Dysproteinämie und der Intensität der neurologischen Störungen.

Weiterhin gab es im vorliegenden Patientengut 31 Fälle, die sowohl eine pathologische Serum-Elektrophorese als auch einen pathologischen Elektrolytstatus aufwiesen. Diese Patientengruppe entsprach den Niereninsuffizienten mit der am stärksten ausgeprägten neurologischen Symptomatik. Die gleichen lo Patienten der Tabelle 13 mit starker neurologischer Symptomatik werden in der nachfolgenden Tabelle 14 bezüglich ihrer pathologischen Elektrophorese- und Elektrolytwerte betrachtet.

Tabelle 14: Verteilung der pathologischen Elektrophorese- und Elektrolytwerte bei Patienten mit schwerer neurologischer Symptomatik

Pat.	im Serum erhöht	erniedrigt	
A	α_1-u.α_2-Globuline	Ges.Eiw., Albumine	Ca^{++}
B	α_2-Globuline	Ges.Eiw.	Ca^{++}
C	α_1-uα_2-Globuline	Ges,Eiw., Albumine	
D	α_1-uα_2-Globuline	Ges.Eiw., Albumine	
E	α_1-Globuline	Ges.Eiw., Albumine	Na^+
F	α_1-u.γ-Globuline	Ges.Eiw., Albumine	
G	α_1-,α_2-u.γ-Globuline	Ges.Eiw., Albumine	
H	α_1-,α_2-u.γ-Globuline	Ges.Eiw., Albumine	
I	α_1-,α_2-,β-u.γ-Globuline	Ges.Eiw., Albumine	Na^+
J	α_1- u.α_2 Globuline	Ges.Eiw. ,ß-Glob.	Ca^{++}

Diese Übersicht zeigt von der neurologischen Seite her betrachtet, welche Elektrophoreseveränderungen im einzelnen bei den schwersten neurologischen Fällen auftreten, und dass Elektrolytveränderungen dabei nur in Form von Erniedrigungen und nur beo 5o % der gravierenden Fälle vorkommen.

4. Besprechung der Ergebnisse

Ausgeprägte chronische Schädigungen der peripheren Nerven wurden erst nach Einführung der eiweissarmen Diät und der Dialysebehandlung bei den nun länger überlebenden Urämikern beobachtet, wie DOBBELSTEIN (1968), JENNEKENS (1971), LONERGAN (1968) und TENCKHOFF (1965) berichten. Insbesondere zu Beginn der Anwendung dieser Behandlungsformen in den Sechziger Jahren sah man ausgeprägte Dysästhesien sowie schwere motorische Ausfälle , vornehmlich bei Kranken, die lange mit der eiweissarmen Diät und erst spät - dabei meist nur über zweimal 6 bis 8 Stunden wöchentlich - mit der Dialyse behandelt wurden. Die Häufigkeit der klinisch offensichtlichen urämischen Neuropathie betrug nach APPENZELLER (1971), MAWDSLEY (1972) und TYLER (1976) vor 1971 zwischen 13 und 86 %.

Seitdem es möglich geworden ist, die meisten urämischen Patienten schon frühzeitig, vor Auftreten präfinaler Symptome, und mehr als zweimal wöchentlich sowie über mehr als 2o Wochenstunden zu dialysieren, hat die Häufigkeit der urämischen Neuropathie deutlich abgenommen. Neueren Berichten von NIELSEN (1971), THOMAS (1973) und STERZEL (1976) zufolge lassen sich klinische Zeichen der Nervenschädigung nur noch bei 5 - 2o % der urämischen Patienten und lässt sich ein neurographischer Anhalt für eine urämische Neuropathie bei etwa 15- 5o % der Fälle nachweisen. Nach einer Umfrage von DOBBELSTEIN (1972) in den deutschen Dialysezentren beträgt die Häufigkeit der klinisch manifesten Neuropathie in der Bundesrepublik heute 7,6 %.

Unsere seit 1968 erhobenen Befunde bestätigen den Häufigkeitsrückgang neurologischer Affektionen bei chronischer Niereninsuffizienz. Während in den Jahren 1968 bis 1971 aus unserem Patientengut 55 chronisch Nierenkranke polytope Schäden an

peripheren Nerven zeigten, entwickelten in den Jahren 1972 bis 1975 nur noch 33 Patienten eine nephrogene Neuropathie. Nach DOBBELSTEIN (1972) weist dies darauf hin, dass sich durch eine rechtzeitige und ausreichend lange Dialysetherapie (Dialysezeiten über 21 Wochenstunden) die urämische Neuropathie oft verhindern oder zumindest hinauszögern lässt.

KAESER (1969) nennt in seiner Studie über Polyneuropathien die Urämie als Ursache einer Polyneuropathie bei 1 %. Dieser Angabe widersprechen unsere Befunde, nach denen der Anteil der nephrogen bedingten Polyneuropathien von allen diagnostizierten Polyneuropathien ungefähr 12 % ausmacht. Damit nimmt er in der Kategorie der metabolischen Polyneuropathien den zweiten Platz hinter der diabetischen Polyneuropathie ein, was seine Bedeutung unterstreicht.

Mit SIBLEY (1972) und STERZEL (1976) stimmen wir darin überein, dass sich die Zeichen der Neuropathie erst nach mehrjährigem Bestehen des urämischen Zustandes zeigen, während sie bei Kranken mit akutem Nierenversagen fehlen. Bei den Nierenkranken, die in der Neurologischen Univ.Klinik Bonn zur Untersuchung gelangten, bestand die Niereninsuffizienz im Schnitt 4 bis 6 Jahre.

Interessanterweise waren von unseren 88 untersuchten Fällen 63 männlichen Geschlechts gegenüber nur 25 weiblichen Patienten. Dies bestätigt frühere Berichte von THOMAS (1971) und TYLER (1976), dass Männer eher dazu neigen, eine urämische Neuropathie zu entwickeln. Die Ursache hierfür ist unbekannt.

Bei der Untersuchung des Elektrolythaushaltes bei urämischer Neuropathie fand TYLER (1976) den Serum-Natriumspiegel bei ca. 5o % der Patienten erniedrigt und den Serum-Kaliumspiegel

in einem ähnlichen Prozentsatz erhöht. Der Serum_Kalziumspiegel war bei der Mehrzahl seiner Patienten normal oder geringgradig vermindert. Demgegenüber ist der Serum-Natriumspiegel in unserem Patientenkollektiv nur in 24 % erniedrigt und der Serum-Kaliumspiegel nur in 2o % erhöht, während der in 52 % leicht erniedrigte Serum-Kalziumspiegel noch die bedeutendste Abweichung im Elektrolytstatus darstellt.

Wenn man auch in vielen Fällen durch die Ausscheidungsinsuffizienz der Niere oder die Dialysebehandlung Verschiebungen im Elektrolythaushalt findet, so sind diese, etwa mit Hyponatriämie und Hyperkaliämie, zwar charakteristisch für die eingeschränkte Funktion der erkrankten Nieren, lassen sich jedoch nicht mit neurologischen Ausfallserscheinungen in Beziehung setzen. Auch PRILL (1969), PAKKENBERG (1971) und MAWDSLEY (1972) fanden keine Korrelation der Kalzium-, Kalium-, Natrium-, Magnesium- und Bikarbonatwerte im Blut und der Entwicklung der Polyneuropathie. Lediglich ZUMKLEY (197o) nimmt an, dass für die deutlich verlängerte Dauer der bei vier niereninsuffizienten Patienten gemessenen ASR-Reflexzeit Abweichungen im Magnesiumhaushalt von Bedeutung sind.

Zum Proteinmuster der Serumelektrophoresen stellte PRILL (1969) eine relativ häufige Vermehrung der α_1- und α_2-Globuline sowie der ß-Globuline fest, während die Streuung der γ-Globuline im Normbereich blieb. Er setzte diese Befunde jedoch nicht in Beziehung zu neurologischen Symptomen. Bei unseren eigenen Untersuchungen kam dagegen recht deutlich zum Ausdruck, dass die 44 Patienten, die eine α_1 -, α_2 - und/ oder ß-Globulinerhöhung bei evtl. gleichzeitig vorliegender Albuminerniedrigung zeigten, die ausgeprägteste neurologische Symptomatik boten mit hochgradigen Sensibilitätsstörungen, Paresen und Reflexausfällen.

Zur Frage einer Korrelation zwischen harnpflichtigen Substanzen im Blutserum und neurologischen Symptomen zeigen MAWDSLEY (1972) und REICHENMILLER (1973) in übereinstimmender Weise,dass bei konservativ , d.h. nur diätetisch behandelten Patienten die Abnahme der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit parallel geht dem Grad der Niereninsuffizienz, ausgedrückt in der Serumkonzentration an Harnstoff und Kreatinin. Bei Hämodialyse-Patienten fanden sie jedoch keine Abhängigkeit der Nervenleitgeschwindigkeit von den Retentionswerten.

PRILL stellte 1969 fest, dass das Auftreten einer Polyneuropathie bei renaler Insuffizienz erst bei Serum-Kreatininspiegeln oberhalb 6-8 mg % zu erwarten sei. Er fand keine zwingende Korrelation der Plasma-Kreatininkonzentration zum Ausmass und der Intensität der Polyneuropathie bei Retention über 1o mg %, hielt jedoch fest, dass stets dann, wenn die Retention harnpflichtiger Substanzen, bewertet nach Harnstoff und Kreatinin im Plasma, besonders hoch lag,sensible Erscheinungen besonders intensiv hervortraten. Darüber hinaus weist PRILL (197o) darauf hin, dass sich die nephrogene Polyneuropathie wesentlich frühzeitiger als zentralnervöse Störungen entwickelt, da das periphere Nervensystem den Einflüssen harnpflichtiger Substanzen unmittelbarer ausgesetzt sei als das durch die Blut-Hirnschranke gewissermassen geschützte zentrale Nervensystem.

Auch SCHIMRIGK (1973) findet keine lineare Korrelation der Polyneuropathie mit den Serum-Kreatininwerten. Er stellt fest, dass selbst bei hohen Kreatininwerten die Polyneuropathie ausgeprochen diskret sein kann. Andererseits berichtet MANOLI (1974), dass es auffälligerweise bei 3 Patienten trotz eines niedrigen Serum-Kreatininspiegels zu einer Verschlechterung der peripheren Symptomatik kam.

Unsere eigenen Ergebnisse bestätigen im wesentlichen die angeführten Autoren. Wir fanden, dass zwischen der Höhe der Serum-Kreatinin- und Serum-Harnstoffspiegel und dem Ausmass der peripher-nervösen Affektionen keine unmittelbare Korrelation bestand. Es lässt sich jedoch festhalten, dass es bei Serum-Kreatininwerten unter 7 mg/loo ml bzw. Serum-Harnstoffwerten unter 7o mg/loo ml nur zu leichteren peripheren Affektionen hauptsächlich im Bereich der Sensibilität kommt, während ab einer Serum_Kreatininretention über 7 mg/loo ml bzw. einer Serum-Harnstoffretention über 7o mg/loo ml die neurologisch schweren Krankheitsbilder überwiegen.

Bei der Beschreibung der Symptome der urämischen Nervenschädigung berichten die verschiedenen Autoren übereinstimmend über die unterschiedlichen Störungen der Sensibilität wie das Symptom des "restless legs", "buring feet", kurzzeitige Wadenkrämpfe und Dysästhesien, vor allem der unteren Extremitäten. PRILL betont, dass bei Sensibilitätsstörungen bevorzugt die distalen Abschnitte der unteren Extremitäten betroffen sind, ohne dass sich etwa Hypästhesie und Hypalgesie an ein bestimmtes Dermatom oder Segment halten und damit der Sensibilitätsausfall als socken- bzw. strumpfförmig angegeben werden muss.

Bei der Beschreibung der motorischen Ausfälle werden wenig genaue Angaben gemacht. Die einzelnen Autoren sprechen von Ausfällen und motorischen Schwächen in den distalen Nervenabschnitten, also in Zehen, Füssen und Unterschenkeln, die typischerweise erst später - und damit viel seltener - an den Nerven der oberen Extremitäten auftreten. Nur TYLER ist der Ansicht, dass beim chronisch urämischen Patienten nicht selten eine leichte Muskelschwäche der proximalen Muskeln und Halsflexoren vorkommt.

PRILL und STERZEL weisen besonders darauf hin, dass Störungen der Hirnnervenfunktion auf peripherer Basis kaum anzutreffen sind.

Diese Angaben werden durch unsere Untersuchungsergebnisse bestätigt. Affektionen der Hirnnerven fanden wir in keinem Fall und motorische Ausfallserscheinungen der oberen Extremitäten lagen nur bei 1o Patienten vor, während motorische Ausfallserscheinungen an den distalen unteren Extremitäten bei 44 Patienten auftraten.

Bei der Charakterisierung der Paresen an den Unterschenkeln nennt PRILL in erster Linie eine Schwäche der Extension für die Zehen (Musc.extensor hall.longus und Musc. extensor dig.brevis) und als höchsten Grad der Paresen die doppelseitige Peronaeuslähmung. Das gefundene Pareseausmass entspricht in seinem Untersuchungsgut meist dem Innervationsgrad 4-5, seltener 3-4.

Diese Schwäche der Zehenstreckung fanden auch wir in unseren eigenen Untersuchungen bei 13 Patienten, stellten jedoch mit 17 Fällen noch häufiger eine Schwäche der Zehenflexion (Musc. flexor dig.brevis) fest. Darüber hinaus fanden wir als häufigste motorische Ausfallserscheinung an den distalen unteren Extremitäten bei 2o Patienten eine Schwäche der Dorsalextension im unteren Sprunggelenk (Musc.tibialis anterior, Musc. extensor hall. longus, Musc. extensor dig. longus).

Ausser CODISH (1972), der bei 2 Patienten ebenfalls eine Schwäche der Fussdorsalextension feststellte, und wie bereits oben erwähnt PRILL, hat sonst keiner der Autoren die Art der motorischen Ausfälle an den Unterschenkeln genau festgehalten.

In Übereinstimmung mit PRILL fanden auch wir eine vorwiegende Schädigung des Nervus peronaeus profundus mit Extensionsschwächen der Unterschenkel- und Zehenmuskulatur (33 Fälle). Eine statistisch signifikante Aussage ist aber auch anhand unseres Krankengutes nicht zu treffen, da wir andererseits an 24 Patienten Ausfallserscheinungen des Nervus tibialis mit Fuss- und Zehenflexionsschwäche diagnostizierten. Ausser den motorischen Ausfällen sprechen auch die strumpf- bzw. sockenförmigen Sensibilitätsausfälle an den unteren Extremitäten eindeutig dafür, dass es sich nicht um eine alleinige Affektion entweder des Nervus peronaeus oder Nervus tibialis handelt, sondern dass beide Nervenäste gemeinsam betroffen werden können.

Über das pathologisch-morphologische Bild, das dem durch Urämie geschädigten Nerven zugrunde liegt, wurden etliche Erörterungen angestellt. ASBURY (1963) und auch SLUGA (1969) berichteten ursprünglich, dass sich die Störung primär im Axon manifestierte mit ihrem Maximum immer in den periphersten Anteilen, die die proximalen Nervenanteile, Nervenwurzeln und sympathischen Ganglien ausspare. Die Vorderhornzellen zeigten dabei nur "reaktive" Veränderungen. ASBURY stellte fest, dass der Grad der Demyelinisation auf dem Höhepunkt des Axonverlustes ausserordentlich hoch gewesen sei,wobei er aber eine alleinige Demyelinisation nicht fand.

1968 berichtete FORNO, dass die pathologischen Veränderungen, die sich wieder maximal distal zeigten, auf einer Kombination von segmentaler Demyelinisation und axonaler Degeneration beruhten, war aber überzeugt, dass die degenerative Veränderung der Myelinscheiden mehr ausgeprägt war.

APPENZELLER (197o) erbrachte schliesslich elektronenmikroskopisch den Beweis, dass die Veränderungen in erster Linie auf der segmentalen Demyelinisation beruhten. Dies entspricht der zur Zeit verbreiteten Auffassung , die auch DAYAN (197o), PAKKENBERG (1971),CODISH (1973), SCHIMRIGK (1973),TYLER (1976) und STERZEL (1976) vertreten.

Die Ursache der urämischen Polyneuropathie ist unbekannt. Wie SCHIMRIGK berichtet, hatte die Ähnlichkeit der Beschwerden mit denen bei der Beriberi-Erkrankung vorübergehend gleiche Ursachen vermuten lassen. Doch gelang durch Vitamin B allein weder eine Beschwerdebesserung herbeizuführen, noch war deren Auftreten zu verhindern.

Des weiteren wurde ein vaskulärer Faktor postuliert. POPOVTZER berichtete 1969 über einen Hypertoniker, der unter der Hämodialysebehandlung eine Polyneuropathie entwickelt hatte. Nach einer bilateralen Nephrektomie erfuhren die neuropathischen Symptome dieses Patienten eine sensationelle Besserung. POPOVTZER folgerte daraus, dass die Neuropathie sich aus der Ischämie der peripheren Nerven ableitete über einen Spasmus der Vasa nervorum und dass dieser nachliess nach der Beseitigung des Hypertonus durch die Nephrektomie. Nach THOMAS (1971) scheint jedoch eine signifikante vaskuläre Komponente in der Entstehung der urämischen Polyneuropathie unwahrscheinlich. Die periphere Neuropathie ist nicht üblicherweise ein Erscheinungsbild des Hypertonus, und histologische Studien konnten keine strukturellen Abnormitäten das Vasa nervorum aufdecken.

DAYLAN (197o) vermutete, dass die Gründe für die Demyelinisation in einer Akkumulation toxischer Metaboliten lagen, oder dass zirkulierende Insulinantagonisten die Schäden an den SCHWANNschen Zellen verursachten. Letztere, auch von BRIGGS (1967) vertretene Ansicht, würde der urämischen Neuropathie

die gleiche metabolische Basis einräumen wie der diabetischen Neuropathie. CHRISTENSEN (1969) wies jedoch nach, dass das veränderte Vibrationsempfinden urämischer Patienten nicht korrelierte mit dem Grad der Glukoseintoleranz.

DOBBELSTEIN (1971), der als Ursache der urämischen Polyneuropathie die Guanidinbernsteinsäure ansah, konnte in Versuchen an Kaninchen die Toxizität der Guanidinbernsteinsäure für die peripheren Nerven nicht nachweisen.

1973 fand CLEMENTS, dass die chronische Niereninsuffizienz mit einer Erhöhung des Plasma-Myoinositol-Spiegels vergesellschaftet ist, und schloss daraus, dass abnormal erhöhte Myoinositol-Konzentrationen vielleicht der Faktor im urämischen Plasma sein könnte, der Entwicklung und Verlauf der urämischen Polyneuropathie beeinflusst.

SCHIMRIGK (1973) schliesslich hält die Ursache der urämischen Neuropathie bei den mannigfachen Störungen im Wasser- und Elektrolythaushalt, der Retention zahlreicher, zum Teil noch nicht identifizierter toxischer Substanzen, sowie der Blockierung bestimmter Enzyme (z.B. der Pyruvatcarboxylase) für komplexer Natur.

Die genaue Pathogenese, die zur Nervenschädigung bei chronischer Niereninsuffizienz führt, ist also noch nicht geklärt. Es sind mehr detaillierte Kenntnisse der biochemischen Basismechanismen des Neuronenstoffwechsels erforderlich, bevor diese Frage beantwortet werden kann.

5. Zusammenfassung

Es wird die neurologische Symptomatik von 88 chronisch Niereninsuffizienten untersucht, die in den Jahren 1968 bis 1975 ambulant oder stationär in der Univ.-Nervenklinik Bonn und der Dialyse-Station der Univ.-Kliniken Bonn behandelt wurden.

Die am häufigsten auftretenden Sensibilitätsstörungen sind Hypästhesie und Hyperalgesie in sockenförmiger Ausdehnung an Füssen und Unterschenkeln. An motorischen Ausfallserscheinungen dominieren Schwäche der Zehenflexion und der Dorsalextension im oberen Sprunggelenk.

Zwischen pathologischen Serum-Elektrolytspiegeln von Kalium, Kalzium, Natrium und Chloriden und der Ausprägung der neurologischen Symptomatik ist kein Zusammenhang nachweisbar.

Deutlich erhöhte Serum-Harnstoffwerte (über 7o mg/loo ml) und Serum-Kreatininwerte (über 7 mg/loo ml) sowie pathologisch veränderte Serum-Elektrophoresemuster korrelieren insofern mit der Intensität der neurologischen Symptomatik, als sie die qualitativ und quantitativ deutlicher ausgeprägten Neuropathien erwarten lassen.

6. Literatur :

APPENZELLER,O., M. KORNFELD a. J. MACGEE:	Neuropathy in Chronic Renal Disease. Arch. Neurol.(Chicago) 24,1971, 449-461.
ASBURY,A.K.,M.VICTOR a. R.D.ADAMS:	Uremic Polyneuropathy. Arch.Neurol.(Chicago) 8,1963, 413-428.
BRIGGS,J.D., K.D. BUCHANAN , R.G.LUKE a. M.T.MCKIDDIE:	Role of Insulin in Glucose Intolerance in Uraemia. Lancet 1, 1967,462-464.
CHRISTENSEN,N.J.a.H.ØRSKOV:	Vibratory Perception during Ischaemia in Uraemic Patients a. in Subjects with mild Corbohydrat Intolerance. J.Neurol.Neurosurg.Psychiat. 32, 1969, 519-524.
CLEMENTS,R.S.,P.V.DEJESUS a. A.J.WINEGRAD:	Raised Plasma-Myoinositol-Levels in Uraemia a.Experimental Neuropathy. Lancet I, 1973, 1137-1141.
CODISH,S.D.,R.H.CRESS,K.G. LOOSER,R.M. COHEN a.B.J.PAUL:	Nerve Conduction Velocity a.Evoked Potentials in Uremic Patients Arch.phys.Med.(Chicago) 53,1972, 173-178.
DAYAN,A.D.,C.GARDNER THORPE, P.F. DOWN a.R.J.GLEADLE:	Peripheral Neuropathy in Uremia. Neurology (Minneap.) 2o,197o, 649-658.

DOBBELSTEIN,H.,B.ALTMEYER, H.EDEL,H.J. GURLAND,R.MÜLLER, H.PICHLMAIER u.A.JABOUR: Periphere Neuropathie bei chronischer Niereninsuffizienz,bei Dauerdialysebehandlung und nach Nierentransplantation. Med.Klinik 63,1968,616.

DOBBELSTEIN,H.,J.GRUNST, G.SCHUBERT u.H.H.EDEL: Guadininbernsteinsäure und Urämie. Klin.Wschr. 49,1971,1o77-1o83.

DOBBELSTEIN,H.: Die urämische Neuropathie in Abhängigkeit von Dialysedauer und -Gerät. Klin.Wschr. 5o,1972, 533-535.

EIGLER,G.: Wasser- und Elektrolythaushalt bei eingeschränkter Nierenfunktion. Rhein.Ärztebl. 14,197o,571-575.

ENGEL,E.: Neuromuskuläre Störungen bei chronischer Niereninsuffizienz. Psychiat.Neurol.med.Psychol. (Leipzig) 24,1972,475-481.

FORNO,L.a.W.AKTON: Uremic Polyneuropathy. Acta neurol.scand.43,1968, 64o-654.

JENNEKENS,F.G.,E.J.DORHONT MEES a.D.v.d.MOST VAN SPIJK: Clinical Aspects of Uraemic Polyneuropathy. Nephron 8, 1971, 414.

KAESER,H.E.: Polyneuropathien. Schweiz.med.Wschr. 99, 1969, 1478-1483.

KAESER,H.E.: Elektroneurographie oder Messung der Leitgeschwindigkeit peripherer Nerven.
Nervenarzt 43, 1972,445-45o.

LONERGAN,E.T.,J. VIBAL a. K. LANGE: Neurological Findings in Uremics Treatet with a Modified Giordano-Giovanetti Diet.
Amer.Nephrol.Soc. 2nd Ann.Meeting 1968 , 37 (Abstr.).

MAMOLI,B., H.KOPSA,F.GERSTEINBRAND, R. KOTZAUREK u.K. PATEISKY: Zur Frage der urämischen Polyneuropathie nach Nierentransplantation.
J.Neurol. 2o8, 1974,63-69.

MAWDSLEY,C.: Neurological Complications of Haemodialysis.
Proc.roy.Soc.Med. 64,1972,871-873.

NEUNDÖRFER,B.u.W.D. BRITTINGER: Periphere Nervenlähmungen nach Shuntoperationen bei chronischen Dialysepatienten.
Z.Neurol.2o5, 1973, 145-152.

NIELSON,V.K.: The Peripheral Nerve Function in Chronic Renal Failure.I.Clinical Symptoms a.Signs.
Acta med. scand. 19o, 1971, 1o5.

PAKKENBERG,H., B. NIELSEN, N.A. LARSEN a.P. CHRISTOFFERSEN: Uremic Polyneuropathy, Clinical a. Pathological Aspects.
Z.Neurol. 2oo, 1971, 267-273.

POPVTZER,M.M.,B.J. ROSENBAUM,A.GORDON a.M.H. MAXWELL: Relief of Uremic Neuropathy after Bilateral Nephrectomy.
New Engl.J. Med. 281,1969,949.

PRILL, A.: Die neurologische Symptomatik der akuten und chronischen Niereninsuffizienz. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1969.

-: Die Wertigkeit der Blut/Hirnschranke in der Pathogenese neurologischer Erkrankungen bei extraneuralen Stoffwechselstörungen - Modellbeispiel Niereninsuffizienz. Nervenarzt 41, 197o, 487-494.

REICHENMILLER, H.E.: Die Nervenleitgeschwindigkeit bei chronischer Niereninsuffizienz. Fortschr.Med.91, 1973,441-446.

RICK, W.: Klinische Chemie und Mikroskopie. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1974.

SCHETTLER,G.: Innere Medizin. Bd.I, 4.Auflage, Thieme, Stuttgart 1969.

SCHIMRIGK, K.: Neuromyopathien bei Niereninsuffizienz. Wissenschaft.Informationen Fresenius, Beiheft 4, 1973, 52-65.

SIBLEY,W.A.: Polyneuritis Symposium. Med.Clin.N.Amer. 56,1972,1299-1319.

SLUGA,E.: Neuropathologische Aspekte von Polyneuritiden und Polyneuropathien. Wien.Z.Nervenheilk.27,1969,225-242.

STERZEL,R.B.u.L.GUTJAHR: Die periphere Neuropathie bei chronischer Niereninsuffizienz. Dtsch.med.Wschr. 101, 1976, 1845-1852.

TENCKHOFF,H.A., F.S.T.BOEN, R.H. JEBSEN a.J.H. SPIEGLER: Polyneuropathy in Chronic Renal Insuffiency. J.Amer. med.Ass. 192, 1965,1121.

TENCKHOFF,H.A.a.B.H. SCRIBNER: Neuropathy in Dialyzed Patients. Kidney In. 6, 1974, 86.

THOMAS,P.K., K. HOLLINRAKE, R.A. BAILLOD a.J.F. MOORHEAD: The Polyneuropathy of Chronic Renal Failure. Brain 94, 1971, 761-780.

THOMAS,P.K. : Metabolic Neuropathy. J.roy.Coll.Phycns London 7,1973, 154.

TYLER,H.R.: Neurologic Disorders seen in the Uremic Patient. Arch.Int. Med. 126, 1970, 781-786.

-: Neurological Disorders seen in Renal Failure. Handb.of Clin.Neurology, Part I, Vol.27, North-Holland Publ.Comp. 1976.

ZUMKLEY,H.u.L. GULDNER: Achillessehnenreflexzeit und Elektrolythaushalt bei Niereninsuffizienz. Med.Klin.65, 1970, 1441-1444.

Herrn Professor Dr.H. Vahar-Matiar möchte ich für die Überlassung des Themas, seine zahlreichen Anregungen und Beratungen bei der Bearbeitung sehr herzlich danken.

Ferner danke ich Frau C. Heidelmann für ihre stete Hilfsbereitschaft bei der Durchführung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 6.Mai 1953 wurde ich als erstes Kind des Oberlehrers Hans Hofmann und seiner Ehefrau Elsbeth, geborene Sonnenleiter in Neustadt an der Aisch geboren.

Von 1963 bis 1972 besuchte ich den humanistischen Zweig des Friedrich-Alexander-Gymnasiums in Neustadt/Aisch, wo ich im Juni 1972 die Reifeprüfung ablegte.

Zum Wintersemester 1972/1973 nahm ich das Studium der Medizin an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität in Würzburg auf. Dort legte ich im März 1975 die Ärztliche Vorprüfung und im März 1976 die erste Ärztliche Prüfung ab.

Im Sommersemester 1976 setzte ich mein klinisches Studium an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn fort. Hier absolvierte ich im März 1978 die zweite Ärztliche Prüfung.

Nach der Ausbildung im Praktischen Jahr an den Universitäts-Kliniken Bonn in den Fachbereichen Innere Medizin, Chirurgie und Orthopädie legte ich im April 1979 die dritte Ärztliche Prüfung ab.